

PHENYLENEDIAMINE DERIVATIVE

Publication number: JP2003187868 (A)

Publication date: 2003-05-14

Inventor(s): SHIBATA TOMOYUKI; IWADARE ISATO; FUJIWARA KOSAKU +

Applicant(s): SANKYO CO +

Classification:

- International: A61K31/403; A61K31/4439; A61K31/4704; A61K31/473; A61K31/517; A61P17/00; A61P31/00; A61P35/00; A61P37/02; A61P43/00; C07D209/30; C07D209/32; C07D215/22; C07D215/64; C07D221/12; C07D221/14; C07D235/28; C07D401/08; C07D405/08; C07D408/08; (IPC1-7): A61K31/403; A61K31/4439; A61K31/4704; A61K31/473; A61K31/517; A61P17/00; A61P31/00; A61P35/00; A61P37/02; A61P43/00; C07D209/30; C07D209/32; C07D215/22; C07D215/64; C07D221/12; C07D221/14; C07D235/28; C07D401/08; C07D405/08; C07D408/08

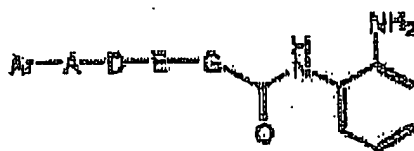
- European:

Application number: JP20010336449 20011101

Priority number(s): JP20010336449 20011101

Abstract of JP 2003187868 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a compound having excellent cytostatic activities.
SOLUTION: This phenylenediamine derivative is the compound represented by general formula (I) [wherein, Ar is a polycyclic heterocyclic group; A is a single bond or a 1-6C alkylene group; D is a single bond, a carbonyl group or an amido group; E is a single bond or a 1-6C alkylene group; G is a 1-6C alkylene group, a 6-10C aryl group or a divalent heterocyclic group] or a pharmacologically acceptable salt thereof.



Data supplied from the espacenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-137866

(P2003-137866A)

(43) 公開日 平成15年5月14日 (2003.5.14)

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	チーコード* (参考)
C 0 7 D 209/80		C 0 7 D 209/80	4 C 0 3 1
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	4 C 0 3 4
31/00		31/00	4 C 0 6 3
35/00		35/00	4 C 0 8 6
37/02		37/02	4 C 2 0 4
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 30 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-338449 (P2001-338449)

(22) 出願日 平成13年11月1日 (2001.11.1)

(71) 出願人 000001858

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 柴田 智之

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 岩垂 勇人

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェニレンジアミン誘導体

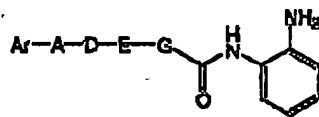
(57) 【要約】

【課題】 優れた細胞増殖抑制活性を有する化合物を提供する。

【解決手段】

【請求項1】 下記一般式 (I)

【化1】



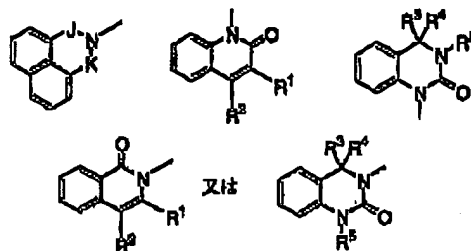
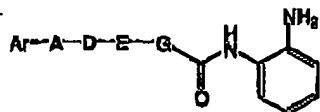
【式中、Arは、多環性複素環基、Aは単結合又はC1-6アルキレン基、Dは単結合、カルボニル基又はアミド基、Eは単結合又はC1-6アルキレン基、Gは、C1-6アルキレン基、C6-10アリール基又は2価のヘテロ環基】で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

(2) 003-137866 (P2003-H66)

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式 (I)

【化1】



【式中、J及びKは、同一又は異なって、単結合、カルボニル基又はメチレン基を示し、

R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、C1-6アルキル基又はC6-10アリール基を示すか、あるいは、R¹とR²が一緒になって結合する炭素原子と共にベンゼン環を示し、

R³及びR⁴は、水素原子を示すか、又は、R³とR⁴が一緒になってオキソ基を示し、

R⁵は、水素原子又はC1-6アルキル基を示す。) Aは、単結合又はC1-6アルキレン基を示し、

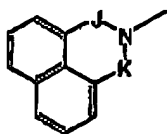
Dは、単結合、カルボニル基又はアミド基を示し、

Eは、単結合又はC1-6アルキレン基を示し、

Gは、C1-6アルキレン基、C6-10アリール基又は2個のヘテロ環基を示す。但し、AとEは同時には単結合ではなく、J、Kは同時に単結合ではない。上記において、置換基群αとは、C1-6アルキル基、C1-6アルキルスルホニルアミド基、C6-10アリール基、C1-6アルコキシカルボニル基、ニトロ基及びアミノ基からなる置換基群のことである。】で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項2】Arが、式

【化3】



【式中、J及びKは、同一又は異なって、単結合、カルボニル基又はメチレン基を示す(但し、J及びKは、同時に単結合ではない。)]で表される基である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項3】-A-D-E-基が、C1-4アルキレン基、カルボニル-(C1-4アルキレン)基、アミド-

【式中、Arは、置換基群αから選択された基で置換されていてもよい、下記式で表される複素環基から選択された基を示し、

【化2】

(C1-4アルキレン)基、C1-4アルキレンアミド基又はC1-4アルキレンアミド-(C1-4アルキレン)基である、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項4】-A-D-E-基が、メチレン基、プロピレン基、カルボニルメチレン基、-CONHCH₂-基、-CH₂CONH-基、又は-CH₂CH₂CONHCH₂-基である、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項5】Gが、フェニル基又はピリジル基である、請求項1乃至4に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項6】4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(1,2-ジヒドロベンゾ[cd]インドール-1-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

2-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ピリジン-5-カルボキサミド

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド、若しくは、2-(2,3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ピリジン-5-カルボキサミド、又は、それらの薬理上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(3) 003-137866 (P2003-K66)

【発明の属する技術分野】本発明は、p21WAF1誘導活性を有する、新規なフェニレンジアミン誘導体に関する。

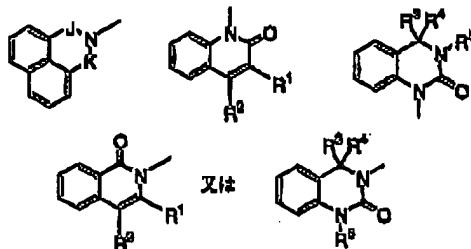
【0002】

【従来の技術】癌は異常な細胞増殖に基く疾患であり、細胞周期を調節する作用を有する化合物は抗癌剤になりうるものと考えられる。p21WAF1は細胞周期を停止させることが知られており、p21WAF1誘導活性は新しいタイプの抗癌剤として期待される。

【0003】癌以外でも、細胞の増殖に関わる疾患の治療・改善薬として、例えば、自己免疫疾患、皮膚病、感染症などに用いられるものと期待される。

【0004】これまでp21WAF1誘導活性を有する化合物として、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(以下、「MS-275」という。)(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 4592 (1999))などが知られている。

【0005】



【0010】(式中、J及びKは、同一又は異なって、単結合、カルボニル基又はメチレン基を示し、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、C1-6アルキル基又はC6-10アリール基を示すか、あるいは、R¹とR²が一緒になって結合する炭素原子と共にベンゼン環を示し、R³及びR⁴は、水素原子を示すか、又は、R³とR⁴が一緒になってオキソ基を示し、R⁵は、水素原子又はC1-6アルキル基を示す。)Aは、単結合又はC1-6アルキレン基を示し、Dは、単結合、カルボニル基又はアミド基を示し、Eは、単結合又はC1-6アルキレン基を示し、Gは、C1-6アルキレン基、C6-10アリール基又は2個のヘテロ環基を示す。

【0011】但し、AとEは同時には単結合ではなく、J、Kは同時に単結合ではない。

【0012】上記において、置換基群αとは、C1-6アルキル基、C1-6アルキルスルホニルアミド基、C6-10アリール基、C1-6アルコキシカルボニル基、ニトロ基及びアミノ基からなる置換基群のことである。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

【0013】上記において、「C1-6アルキル基」及び「C1-6アルキルスルホニルアミド基」又は「C1-6アルコキシカルボニル基」の「C1-6アルキル

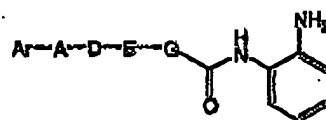
【発明が解決しようとする課題】よりすぐれたヒストンデアセチラーゼ阻害作用を有し、抗癌剤として有用な化合物を見出すことである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記一般式(I)

【0007】

【化4】



【0008】[式中、Arは、置換基群αから選択された基で置換されていてもよい、下記式で表される複素環系から選択された基を示し、

【0009】

【化5】

基」部分は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキル基のことであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル又は2-エチルブチル基が挙げられ、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分岐状アルキル基であり、最も好適には、メチル基である。

【0014】「C6-10アリール基」とは、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基のことであり、例えば、フェニル基、インデニル基又はナフチル基を挙げることができ、好適にはフェニル基である。

【0015】「C6-10アリール基」とは、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素環の環に結合する水素原子が2個離脱して生ずる基のことであり、例えば、フェニレン基、インデニレン基又はナフチレン基を挙げることができ、好適にはフェニレン基である。

【0016】「C1-6アルキレン基」とは、炭素数1

(4) 003-137866 (P2003-766)

乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキレン基のことであり、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン基が挙げられ、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分岐状アルキレン基であり、最も好適には、メチレン基である。

【0017】「2個のヘテロ環基」とは、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環の環に結合する水素原子が2個離脱して生ずる基のことであり、例えばフラン、チオフェン、ピロール、アゼピン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンのような芳香族複素環及びモルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジンのようなこれらの環に対応する、部分若しくは完全還元型の複素環基に結合する水素原子が2個離脱して生ずる基を挙げることができる。また、上記「5乃至7員複素環」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フクラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、イソインドリンのような環を挙げることができる。「2個のヘテロ環基」のヘテロ環として好適には、他の環式基と縮環していない、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員芳香族複素環であり、より好適には、フラン、チオフェン又はピリジン環であり、最も好適には、ピリジン環である。

【0018】「アミド基」とは、式-CONH-又は式-NHCO-で表される基のことであり。

【0019】本発明の化合物は、塩基性の基を有するため、酸と反応して塩を形成することができ、このような塩も本発明に含まれる。このような酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸の塩；酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩などのカルボン酸の塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸の塩；グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸の塩等が挙げられ、好適には無機酸の塩又はカルボン酸の塩であり、更に好適には塩酸塩、硝酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩又はシュウ酸塩である。

【0020】また、本発明の化合物(I)は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

【0021】さらに、本発明の化合物(I)は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

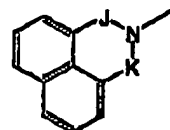
【0022】上記式(I)の化合物は、分子中に不斉炭素を有する場合があり、その場合、各々がS配位、R配位である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

【0023】式(I)で表される化合物において、好適には、以下の化合物である。

(1) Arが、置換基群αから選択された基で置換されていてもよい、式

【0024】

【化6】

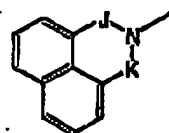


【0025】【式中、J及びKは、同一又は異なって、単結合、カルボニル基又はメチレン基を示す（但し、J及びKは、同時に単結合ではない）。】で表される基である化合物。

(2) Arが、式

【0026】

【化7】



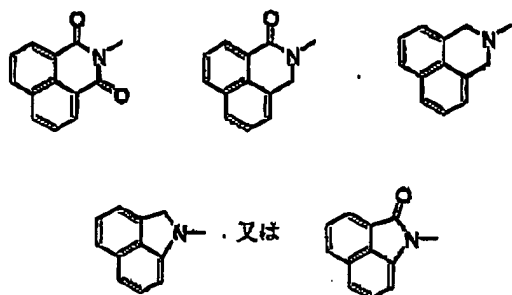
【0027】【式中、J及びKは、同一又は異なって、単結合、カルボニル基又はメチレン基を示す（但し、J及びKは、同時に単結合ではない）。】で表される基である化合物。

(3) Arが、式

【0028】

【化8】

(5) 003-137866 (P2003-4866)



【0029】で表される基である化合物。

(4) -A-D-E-基が、C1-4アルキレン基、カルボニル-(C1-4アルキレン)基、アミド-(C1-4アルキレン)基、C1-4アルキレンアミド基又はC1-4アルキレンアミド-(C1-4アルキレン)基である化合物。

(5) -A-D-E-基が、メチレン基、プロピレン基、カルボニルメチレン基、-CONHCH₂-基、-CH₂CONH-基、-CH₂CH₂CONHCH₂-基、-CO(CH₂)₃-基、又は、-CONH(CH₂)₃-基である化合物。

(6) -A-D-E-基が、メチレン基、プロピレン基、カルボニルメチレン基、-CONHCH₂-基、-CH₂CONH-基又は-CH₂CH₂CONHCH₂-基

である化合物。

(7) -A-D-E-基が、メチレン基、カルボニルメチレン基、-CONHCH₂-基、-CH₂CONH-基又は-CH₂CH₂CONHCH₂-基である化合物。

(8) Gが、テトラメチレン基、フリル基、チエニル基、フェニレン基又はビリジル基である化合物。

(9) Gが、フリル基、チエニル基、フェニル基又はビリジル基である化合物。

(10) Gが、2, 5-フリル基、2, 5-チエニル基、1, 4-フェニレン基又は2, 5-ビリジル基である化合物。

(11) Gが、フェニル基又はビリジル基である化合物。

(12) Gが、1, 4-フェニル基又は2, 5-ビリジル基である化合物。

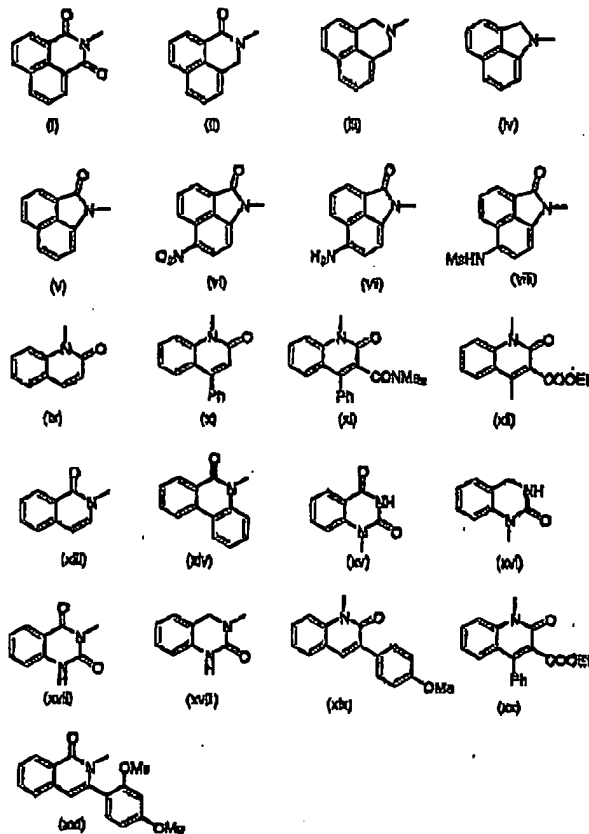
【0030】また、上記(1)乃至(12)を適宜組み合わせ得られる化合物も、本発明の化合物として好適である。

【0031】本発明の化合物として、例えば、表1~5に記載する化合物を上げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。なお表1~5の中で、(1)~(xxi)は以下の基である。

【0032】

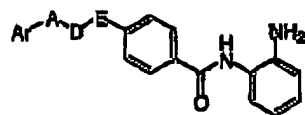
【化9】

I(6) 003-137866 (P2003-66)



【0033】

【化10】



【0034】

【表1】

化合物番号	A _r	A	D	E
1-1	(i)	単結合	単結合	CH ₂
1-2	(ii)	単結合	単結合	CH ₂
1-3	(iii)	単結合	単結合	CH ₂
1-4	(iv)	単結合	単結合	CH ₂
1-5	(v)	単結合	単結合	CH ₂
1-6	(vi)	単結合	単結合	CH ₂
1-7	(vii)	単結合	単結合	CH ₂
1-8	(viii)	単結合	単結合	CH ₂
1-9	(ix)	単結合	単結合	CH ₂
1-10	(x)	単結合	単結合	CH ₂
1-11	(xi)	単結合	単結合	CH ₂
1-12	(xii)	単結合	単結合	CH ₂
1-13	(xiii)	単結合	単結合	CH ₂
1-14	(xiv)	単結合	単結合	CH ₂
1-15	(xv)	単結合	単結合	CH ₂

!(7) 003-137866 (P2003->766

1-16	(xv1)	单結合	单結合	CH ₂
1-17	(xvii)	单結合	单結合	CH ₂
1-18	(xviii)	单結合	单結合	CH ₂
1-19	(ii)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-20	(v)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-21	(i)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-22	(ii)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-23	(iii)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-24	(iv)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-25	(v)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-26	(vi)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-27	(vii)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-28	(viii)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-29	(ix)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-30	(x)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-31	(xi)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-32	(xii)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-33	(xiii)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-34	(xiv)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-35	(xv)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-36	(xvi)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-37	(xvii)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-38	(xviii)	单結合	单結合	(CH ₂) ₂
1-39	(iii)	单結合	CO	CH ₂
1-40	(iv)	单結合	CO	CH ₂
1-41	(iii)	单結合	CO	(CH ₂) ₂
1-42	(iv)	单結合	CO	(CH ₂) ₂
1-43	(iii)	单結合	CO	(CH ₂) ₂
1-44	(iv)	单結合	CO	(CH ₂) ₂
1-45	(iii)	单結合	CONH	CH ₂
1-46	(iv)	单結合	CONH	CH ₂
1-47	(iii)	单結合	CONH	(CH ₂) ₂
1-48	(iv)	单結合	CONH	(CH ₂) ₂
1-49	(i)	CH ₂	CONH	单結合
1-50	(ii)	CH ₂	CONH	单結合
1-51	(iii)	CH ₂	CONH	单結合
1-52	(iv)	CH ₂	CONH	单結合
1-53	(v)	CH ₂	CONH	单結合
1-54	(vi)	CH ₂	CONH	单結合
1-55	(vii)	CH ₂	CONH	单結合
1-56	(viii)	CH ₂	CONH	单結合
1-57	(ix)	CH ₂	CONH	单結合
1-58	(x)	CH ₂	CONH	单結合
1-59	(xi)	CH ₂	CONH	单結合
1-60	(xii)	CH ₂	CONH	单結合
1-61	(xiii)	CH ₂	CONH	单結合
1-62	(xiv)	CH ₂	CONH	单結合
1-63	(xv)	CH ₂	CONH	单結合
1-64	(xvi)	CH ₂	CONH	单結合
1-65	(xvii)	CH ₂	CONH	单結合

(8) 003-137866 (P2003-866

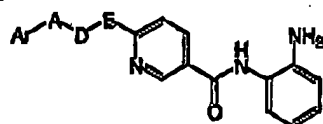
1-66	(xviii)	CH ₂	CONH	単結合
1-67	(i)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-68	(ii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-69	(iii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-70	(iv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-71	(v)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-72	(vi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-73	(vii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-74	(viii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-75	(ix)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-76	(x)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-77	(xi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-78	(xii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-79	(xiii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-80	(xiv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-81	(xv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-82	(xvi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-83	(xvii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
1-84	(xviii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂

[0036]

[表2]

[0035]

[化11]



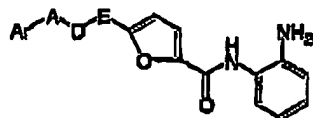
化合物番号	Ar	A	D	E
2-1	(i)	単結合	単結合	CH ₂
2-2	(ii)	単結合	単結合	CH ₂
2-3	(iii)	単結合	単結合	CH ₂
2-4	(iv)	単結合	単結合	CH ₂
2-5	(v)	単結合	単結合	CH ₂
2-6	(vi)	単結合	単結合	CH ₂
2-7	(vii)	単結合	単結合	CH ₂
2-8	(viii)	単結合	単結合	CH ₂
2-9	(ix)	単結合	単結合	CH ₂
2-10	(x)	単結合	単結合	CH ₂
2-11	(xi)	単結合	単結合	CH ₂
2-12	(xii)	単結合	単結合	CH ₂
2-13	(xiii)	単結合	単結合	CH ₂
2-14	(xiv)	単結合	単結合	CH ₂
2-15	(xv)	単結合	単結合	CH ₂
2-16	(xvi)	単結合	単結合	CH ₂
2-17	(xvii)	単結合	単結合	CH ₂
2-18	(xviii)	単結合	単結合	CH ₂
2-19	(i)	CH ₂	CONH	単結合
2-20	(ii)	CH ₂	CONH	単結合
2-21	(iii)	CH ₂	CONH	単結合

(9) 003-137866 (P2003-I*66)

2-22	(iv)	CH ₃	CONH	単結合
2-23	(v)	CH ₃	CONH	単結合
2-24	(vi)	CH ₃	CONH	単結合
2-25	(vii)	CH ₃	CONH	単結合
2-26	(viii)	CH ₃	CONH	単結合
2-27	(ix)	CH ₃	CONH	単結合
2-28	(x)	CH ₃	CONH	単結合
2-29	(xi)	CH ₃	CONH	単結合
2-30	(xii)	CH ₃	CONH	単結合
2-31	(xiii)	CH ₃	CONH	単結合
2-32	(xiv)	CH ₃	CONH	単結合
2-33	(xv)	CH ₃	CONH	単結合
2-34	(xvi)	CH ₃	CONH	単結合
2-35	(xvii)	CH ₃	CONH	単結合
2-36	(xviii)	CH ₃	CONH	単結合
2-37	(i)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-38	(ii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-39	(iii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-40	(iv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-41	(v)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-42	(vi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-43	(vii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-44	(viii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-45	(ix)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-46	(x)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-47	(xi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-48	(xii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-49	(xiii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-50	(xiv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-51	(xv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-52	(xvi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-53	(xvii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃
2-54	(xviii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₃

【0037】

【化12】



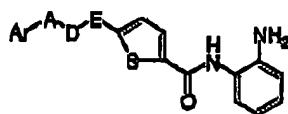
【0038】

【表3】

化合物番号	Ar	A	D	E
3-1	(i)	単結合	単結合	CH ₃
3-2	(ii)	単結合	単結合	CH ₃
3-3	(iii)	単結合	単結合	CH ₃
3-4	(iv)	単結合	単結合	CH ₃
3-5	(v)	単結合	単結合	CH ₃
3-6	(vi)	単結合	単結合	CH ₃
3-7	(vii)	単結合	単結合	CH ₃

(10) 03-137866 (P2003-HW66)

3-8	(viii)	单結合	单結合	CH ₂
3-9	(ix)	单結合	单結合	CH ₂
3-10	(x)	单結合	单結合	CH ₂
3-11	(xi)	单結合	单結合	CH ₂
3-12	(xii)	单結合	单結合	CH ₂
3-13	(xiii)	单結合	单結合	CH ₂
3-14	(xiv)	单結合	单結合	CH ₂
3-15	(xv)	单結合	单結合	CH ₂
3-16	(xvi)	单結合	单結合	CH ₂
3-17	(xvii)	单結合	单結合	CH ₂
3-18	(xviii)	单結合	单結合	CH ₂
3-19	(i)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-20	(ii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-21	(iii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-22	(iv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-23	(v)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-24	(vi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-25	(vii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-26	(viii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-27	(ix)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-28	(x)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-29	(xi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-30	(xii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-31	(xiii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-32	(xiv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-33	(xv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-34	(xvi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-35	(xvii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
3-36	(xviii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂

[0039]
[化13][0040]
[表4]

化合物番号	Ar	A	D	E
4-1	(i)	单結合	单結合	CH ₂
4-2	(ii)	单結合	单結合	CH ₂
4-3	(iii)	单結合	单結合	CH ₂
4-4	(iv)	单結合	单結合	CH ₂
4-5	(v)	单結合	单結合	CH ₂
4-6	(vi)	单結合	单結合	CH ₂
4-7	(vii)	单結合	单結合	CH ₂
4-8	(viii)	单結合	单結合	CH ₂
4-9	(ix)	单結合	单結合	CH ₂
4-10	(x)	单結合	单結合	CH ₂
4-11	(xi)	单結合	单結合	CH ₂
4-12	(xii)	单結合	单結合	CH ₂

(電1) 103-137866 (P2003-Lm66)

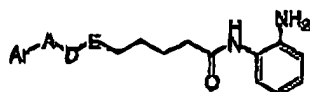
4-13	(xiii)	単結合	単結合	CH ₂
4-14	(xiv)	単結合	単結合	CH ₂
4-15	(xv)	単結合	単結合	CH ₂
4-16	(xvi)	単結合	単結合	CH ₂
4-17	(xvii)	単結合	単結合	CH ₂
4-18	(xviii)	単結合	単結合	CH ₂
4-19	(i)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-20	(ii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-21	(iii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-22	(iv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-23	(v)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-24	(vi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-25	(vii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-26	(viii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-27	(ix)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-28	(x)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-29	(xi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-30	(xii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-31	(xiii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-32	(xiv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-33	(xv)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-34	(xvi)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-35	(xvii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂
4-36	(xviii)	(CH ₂) ₂	CONH	CH ₂

【0041】

【化14】

【0042】

【表5】



化合物番号	Ar	A	D	E
5-1	(i)	単結合	単結合	CH ₂
5-2	(ii)	単結合	単結合	CH ₂
5-3	(iii)	単結合	単結合	CH ₂
5-4	(iv)	単結合	単結合	CH ₂
5-5	(v)	単結合	単結合	CH ₂
5-6	(vi)	単結合	単結合	CH ₂
5-7	(vii)	単結合	単結合	CH ₂
5-8	(viii)	単結合	単結合	CH ₂
5-9	(ix)	単結合	単結合	CH ₂
5-10	(x)	単結合	単結合	CH ₂
5-11	(xi)	単結合	単結合	CH ₂
5-12	(xii)	単結合	単結合	CH ₂
5-13	(xiii)	単結合	単結合	CH ₂
5-14	(xiv)	単結合	単結合	CH ₂
5-15	(xv)	単結合	単結合	CH ₂
5-16	(xvi)	単結合	単結合	CH ₂
5-17	(xvii)	単結合	単結合	CH ₂

(包2) 103-137866 (P2003-K橋橋)

5-18	(xviii)	單結合	單結合	CH ₂
5-19	(xix)	單結合	單結合	CH ₂
5-20	(xx)	單結合	單結合	CH ₂
5-21	(xxi)	單結合	單結合	CH ₂
5-22	(ii)	單結合	單結合	(CH ₂) ₂
5-23	(v)	單結合	單結合	(CH ₂) ₂
5-24	(i)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-25	(ii)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-26	(iii)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-27	(iv)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-28	(v)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-29	(vi)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-30	(vii)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-31	(viii)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-32	(ix)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-33	(x)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-34	(xi)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-35	(xii)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-36	(xiii)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-37	(xiv)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-38	(xv)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-39	(xvi)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-40	(xvii)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-41	(xviii)	單結合	單結合	(CH ₂) ₃
5-42	(iii)	單結合	CO	CH ₂
5-43	(iv)	單結合	CO	CH ₂
5-44	(iii)	單結合	CO	(CH ₂) ₂
5-45	(iv)	單結合	CO	(CH ₂) ₂
5-46	(iii)	單結合	CONH	CH ₂
5-47	(iv)	單結合	CONH	CH ₂
5-48	(iii)	單結合	CONH	(CH ₂) ₂
5-49	(iv)	單結合	CONH	(CH ₂) ₂
5-50	(i)	CH ₂	CONH	單結合
5-51	(ii)	CH ₂	CONH	單結合
5-52	(iii)	CH ₂	CONH	單結合
5-53	(iv)	CH ₂	CONH	單結合
5-54	(v)	CH ₂	CONH	單結合
5-55	(vi)	CH ₂	CONH	單結合
5-56	(vii)	CH ₂	CONH	單結合
5-57	(viii)	CH ₂	CONH	單結合
5-58	(ix)	CH ₂	CONH	單結合
5-59	(x)	CH ₂	CONH	單結合
5-60	(xi)	CH ₂	CONH	單結合
5-61	(xii)	CH ₂	CONH	單結合
5-62	(xiii)	CH ₂	CONH	單結合
5-63	(xiv)	CH ₂	CONH	單結合
5-64	(xv)	CH ₂	CONH	單結合
5-65	(xvi)	CH ₂	CONH	單結合
5-66	(xvii)	CH ₂	CONH	單結合
5-67	(xviii)	CH ₂	CONH	單結合

(43) 103-137866 (P2003-観備)

5-68	(i)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-69	(ii)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-70	(iii)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-71	(iv)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-72	(v)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-73	(vi)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-74	(vii)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-75	(viii)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-76	(ix)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-77	(x)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-78	(xi)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-79	(xii)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-80	(xiii)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-81	(xiv)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-82	(xv)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-83	(xvi)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-84	(xvii)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃
5-85	(xviii)	(CH ₃) ₂ CONH	CH ₃

上記表1-5において、好適には、化合物番号1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-9, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-20, 1-23, 1-41, 1-42, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 5-2, 5-3, 5-4, 5-5, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-20, 5-23, 5-41および5-42の化合物を挙げることができ、さらに好適には、化合物番号1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-41, 1-42, 2-2, 2-5, 3-2, 3-5, 4-2, 4-5, 5-2, 5-5, 5-41および5-42の化合物を挙げることができ、特に好適には、
化合物番号1-2:4-(2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソキノリン-1-オン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド、
化合物番号1-5:4-(1H-ベンゾ[c,d]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド、
化合物番号1-41:4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d,e]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド、

化合物番号1-42:4-(1,2-ジヒドロベンゾ[c,d]インドール-1-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド、
化合物番号2-2:2-(2,3-ジヒドロベンゾ[d,e]イソキノリン-1-オン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ピリジン-5-カルボキサミド、

化合物番号2-5:2-(1H-ベンゾ[c,d]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ピリジン-5-カルボキサミドである。

【0043】

【発明の実施の形態】本発明の化合物は、以下のA法乃至F法により製造することができる。

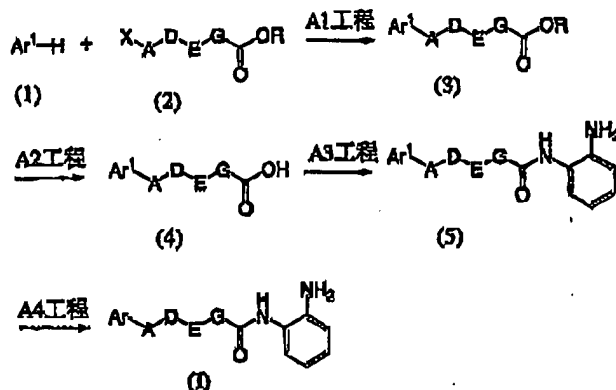
【0044】下記反応式において、Ar¹は、前述のArと同じか又は保護されたAr基を示し、Xは、ハロゲン原子を示し、P¹はアミノ基の保護基を示し、Rは水素原子又はC1-6アルキル基を示し、A、D、E及びGは前述と同意義を示す。

【A法】本方法は、本発明の化合物(I)を製造する方法である。

【0045】

【化15】

(14) 03-137866 (P2003-66)



【0046】(第A1工程)本工程は、式(1)で表される化合物(以下、「化合物(1)」)という)から、化合物(3)を製造する工程であり、溶媒中、塩基の存在下、化合物(1)とハライド(2)を反応させることにより達成される。

【0047】溶媒としては、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類などを使用することができる。

【0048】塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類；N-メチルモルホリン等の有機塩基類を使用することができる。

【0049】反応温度は、0℃から100℃、好適には室温であり、反応時間は、30分から1日である。

【0050】反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

(第A2工程)本工程は、RがC1-6アルキル基である場合に、化合物(3)を加水分解して、カルボン酸化合物(4)を製造する工程であり、溶媒中、化合物(3)を塩基又は酸で処理することにより達成される。

【0051】塩基で加水分解する場合の溶媒としては、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；メタノールのようなアルコール類等の有機溶媒若しくは水又はこれらの混合溶媒などを挙げることができる。好適には、有機溶媒と水の混合溶媒である。

【0052】酸で加水分解する場合の溶媒としては、例えば、酸として塩酸を使用する場合には、ジオキサンのようなエーテル類；メタノールのようなアルコール類又はこれらの混合溶媒などを挙げることができる。酸としてトリフルオロ酢酸を使用する場合には、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類などを使用することができる。

【0053】塩基としては、水素化ナトリウム、水素化

リチウムのような無機塩基を使用することができる。

【0054】酸としては、塩酸のような無機酸類；トリフルオロ酢酸のような有機酸類を使用することができる。

【0055】反応温度は、室温から100℃、好適には室温であり、反応時間は1時間から1日である。

【0056】塩基で加水分解した場合には、反応終了後、反応溶液を希塩酸で酸性とした後、生じた沈殿をろ過することにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより、目的化合物を精製することができる。更に、必要に応じて、再結晶等によっても精製することができる。

【0057】また、酸で加水分解した場合には、反応終了後、反応溶液を濃縮後、溶媒で洗浄し、必要に応じて再結晶を行うことにより目的化合物を得ることができる。

(第A3工程)本工程は、化合物(4)とフェニレンジアミンを縮合して、アミド化合物(5)を製造する工程であり、溶媒中、塩基及び縮合剤の存在下で、化合物(4)をフェニレンジアミンと反応させることにより達成される。

【0058】溶媒としては、ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などを使用することができる。

【0059】塩基としては、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等を使用することができる。

【0060】縮合剤としては、水性カルボジイミド(WSC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などを使用することができ、必要に応じてN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化エステル化剤を併わせて使用することができる。

【0061】反応温度は、0℃から100℃、好適には室温であり、反応時間は、1時間から1日である。

【0062】目的の化合物は、反応終了後、例えば、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥

(15) 103-137866 (P2003-6) 特許

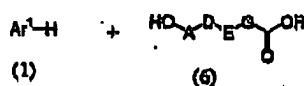
後、濃縮させて得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

【第A4工程】本工程は、 Ar^1 が保護された Ar 基である場合に、化合物(5)から保護基を除去して、化合物(6)を製造する工程である。

【0063】①保護基が2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基(SEM)等のシリル系保護基の場合化合物(5)を、溶媒中、酸で処理することにより達成される。

【0064】酸としては、塩酸のような無機酸類；トリフルオロ酢酸のような有機酸類を使用することができる。

【0065】溶媒としては、酸として塩酸等を使用する場合には、ジオキサンのようなエーテル類；メタノールのようなアルコール類又はそれらの混合溶媒などを使用することができ、酸としてトリフルオロ酢酸等を使用する場合には、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類等を使用することができる。

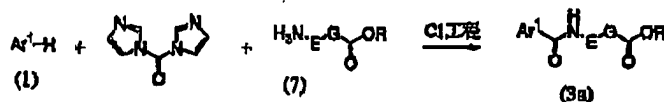


【0072】(第B1工程)本工程は、化合物(1)と化合物(6)を縮合して化合物(3)を製造する工程であり、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物(1)と化合物(6)を反応させることにより達成される。

【0073】使用される溶媒としては、ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類などを挙げることができる。

【0074】使用される縮合剤としては、水溶性カルボジイミド(WSC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等を使用することができ、必要に応じて N -ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化エステル化剤を併わせて使用することができる。

【0075】使用される塩基としては、 N -メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類を使用することができる。



【0079】(第C1工程)本工程は、化合物(1)、カルボジイミダゾール(CDI)及び化合物(7)を縮合して、化合物(3a)を製造する工程であり、溶媒中、塩基の存在下、化合物(1)又は化合物(7)とカルボジイミダゾールを反応させ、次いで化合物(7)又は化合物(1)を反応させることにより達成される。

【0080】溶媒としては、テトラヒドロフラン等のエーテル類などを使用することができる。

【0066】①保護基がベンジルオキシメチル基(BOM)等の場合化合物(5)を、溶媒中、水素の存在下、接触還元することにより達成される。

【0067】溶媒としては、メタノールなどのアルコール類；酢酸エチルなどのエステル類などを使用することができる。

【0068】触媒としては、10%パラジウム-炭素、5%パラジウム-アルミナ、酸化白金等を使用することができる。

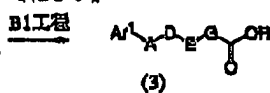
【0069】反応温度は、0℃から60℃、好適には室温であり、反応時間は30分から1日である。

【0070】反応終了後、触媒をろ過により除去し、濃縮することにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィーにより、精製することもできる。

【B法】本方法は、A法において用いる化合物(3)を別途合成する方法である。

【0071】

【化16】



【0076】反応温度は、0℃から100℃、好適には室温であり、反応時間は1時間から1日である。

【0077】反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

【C法】本方法は、式(I)で表される化合物においてAが単結合でありDが-CONH-基である化合物(Ia)を製造するために、A法において使用される化合物(3a)を製造する方法である。

【0078】

【化17】

【0081】塩基としては、トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン等の有機塩基類を使用することができる。

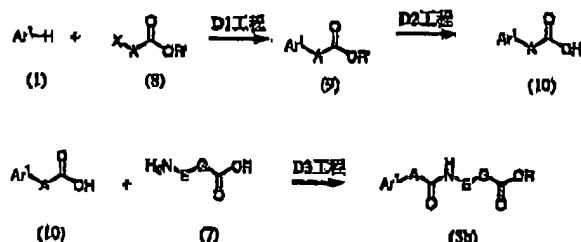
【0082】また、本工程の2つの反応は、通常1つの反応液中で行われ、反応温度は0℃から60℃、好適には室温であり、反応時間は、前半は30分から5時間、後半は30分から1日である。

【0083】反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を

(46) 103-137866 (P2003-A366)

停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

【D法】本方法は、式(1)で表される化合物において



【0085】(第D1工程)本工程は、化合物(1)をアルキル化して化合物(9)を製造する工程であり、溶媒中、塩基の存在下化合物(1)にハロゲン化物(8)を反応させることにより達成される。

【0086】溶媒としては、ジメチルホルムアミドのようなアミド類；テトラヒドロフランのようなエーテル類等を使用することができる。

【0087】塩基としては、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基類を使用することができる。

【0088】反応温度は0℃から100℃、好適には室温であり、反応時間は1時間から1日である。

【0089】反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

(第D2工程)本工程は、エステル化合物(9)を加水分解してカルボン酸化合物(10)を得る工程であり、第A2工程と同様にして達成される。

(第D3工程)本工程は、カルボン酸化合物(10)とアミン化合物(7)からアミド化合物(3b)を製造する工程であり、溶媒中、カルボン酸化合物(10)に活性化剤を作用させてカルボキシル基を活性化した後、溶媒中、塩基の存在下、アミン化合物と反応させることにより達成される。

【0090】カルボキシル基の活性化剤としては、オキサクロリド、チオニクロリドのようなハロゲン化剤；水溶性カルボジイミド(WSC)のような縮合剤を使用することができ、縮合剤を使用する場合には、必要に応じてN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化エステル化剤を併わせて使用することができる。

【0091】カルボキシル基の活性化に使用する溶媒と

Dが-CONH-基である化合物(1b)を製造するために、A法において使用される化合物(3b)を製造する方法である。

【0084】

【化18】

しては、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド等のアミド類などを挙げるができる。

【0092】活性化剤として、縮合剤を使用した場合には本工程の二つの反応は通常1つの反応液中で行われる。

【0093】ハロゲン化剤を使用した場合には溶媒及びハロゲン化剤を除去した後アミンと反応させる。

【0094】アミンとの反応に使用する溶媒としては、活性化剤が縮合剤の場合、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド等のアミド類などを挙げることができ、活性化剤がハロゲン化剤の場合、RがHの時は水が挙げられ、Rがアルキル基の時はジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類などを挙げるができる。

【0095】アミンとの反応に使用する塩基としては、活性化剤が縮合剤の場合、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基類を挙げることができ、活性化剤がハロゲン化剤の場合、RがHの時は水酸化ナトリウム等の無機塩基類、Rがアルキル基の時はN-メチルモルホリン等の有機塩基類を挙げるができる。

【0096】反応温度は0℃から100℃、好適には室温であり、反応時間は30分から1日である。

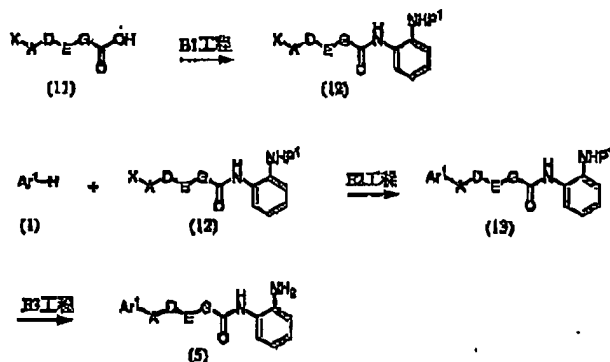
【0097】反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

【E法】本方法は、A法において使用される化合物(5)を別途製造する方法である。

【0098】

【化19】

(417) 03-137866 (P2003-:腺傍)



【0099】(第B1工程)本工程は、カルボン酸化合物(11)とフェニレンジアミンからアミド化合物(12)を製造する工程であり、溶媒中、塩基及び縮合剤の存在下、カルボン酸化合物(11)と一つのアミノ基が保護されたフェニレンジアミンを反応させることにより達成される。

【0100】溶媒としては、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド等のアミド類などを使用することができる。

【0101】塩基としては、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基類を使用することができる。

【0102】縮合剤としては、水溶性カルボジイミド(WSC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DDC)等を使用することができ、必要に応じてN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性化エステル化剤を併わせて使用することができる。

【0103】反応温度は0℃から100℃、好適には室温であり、反応時間は1時間から1日である。

【0104】反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

(第B2工程)本工程は、化合物(1)をハロゲン化物(12)でアルキル化して、化合物(13)を製造する工程であり、第A1工程と同様にして達成される。

(第B3工程)本工程は、化合物(13)の鹽素原子から保護基を除去して、化合物(5)を製造する工程である。

【0105】①保護基がtert-ブトキシカルボニル基(Boc)等の場合

化合物(13)を、溶媒中、酸で処理することにより達成される。

【0106】酸としては、塩酸のような無機酸類；トリフルオロ酢酸のような有機酸類を使用することができ

る。

【0107】溶媒としては、酸として塩酸等を使用する場合には、ジオキサンのようなエーテル類；メタノールのようなアルコール類又はそれらの混合溶媒などを使用することができ、酸としてトリフルオロ酢酸等を使用する場合には、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類等を使用することができる。

【0108】②保護基がベンジロキシカルボニル基(Z)等の場合

化合物(13)を、溶媒中、水素の存在下、接触還元することにより達成される。

【0109】溶媒としては、メタノールなどのアルコール類；酢酸エチルなどのエステル類などを使用することができる。

【0110】触媒としては、10%パラジウム-炭素、5%パラジウム-アルミナ、酸化白金等を使用することができる。

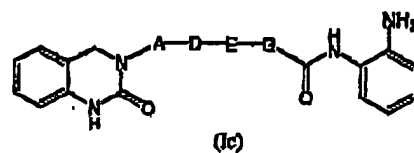
【0111】反応温度は0℃から60℃、好適には室温であり、反応時間は30分から1日である。

【0112】反応終了後、触媒をろ過により除去し、濃縮することにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィーにより、精製することもできる。

【F法】本方法は、下記化合物(1c)

【0113】

【化20】

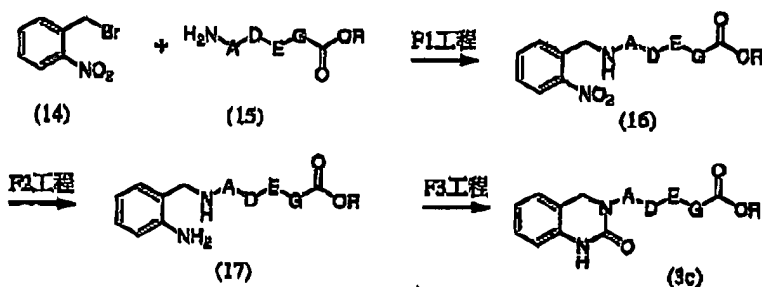


【0114】を製造するために、A法において使用される中間体(3c)を製造する方法である。

【0115】

【化21】

(48) 03-137866 (P2003-吨橋)



【0116】(第F1工程)本工程は、化合物(14)を化合物(15)でアルキル化して、化合物(16)を製造する工程であり、溶媒中、塩基の存在下、化合物(14)に化合物(15)を反応させることにより達成される。

【0117】溶媒としては、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミドのようなアミド類；テトラヒドロフランのようなエーテル類等を使用することができる。

【0118】塩基としては、N-メチルモルホリンのような有機塩基類；水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基類等を使用することができる。

【0119】反応温度は、0℃から100℃、好適には室温であり、反応時間は、30分から1日である。

【0120】反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

(F2工程)本工程は、化合物(16)を還元して化合物(17)を製造する工程であり、溶媒中、水素の存在下、接触還元することにより達成される。

【0121】溶媒としては、メタノールなどのアルコール類；酢酸エチルなどのエステル類などを使用することができる。

【0122】触媒としては、10%パラジウム-炭素、5%パラジウム-アルミナ、酸化白金等を使用することができる。

【0123】反応温度は0℃から60℃、好適には室温であり、反応時間は30分から1日である。

【0124】反応終了後、触媒をろ過により除去し、濃縮することにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィーにより、精製することもできる。

(第F3工程)本工程は、化合物(17)を環化して、化合物(3c)を得る工程であり、溶媒中、塩基の存在下、化合物(17)とカルボニルジイミダゾールを反応させることにより達成される。

【0125】溶媒としては、ジクロロメタンのようなハ

ロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランのようなエーテル類；ベンゼンなどの芳香族炭化水素類等を使用することができる。

【0126】塩基としては、ピリジン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミンなどの有機塩基類等を使用することができる。

【0127】反応温度は0℃から60℃、好適には室温であり、反応時間は、1時間から1日である。

【0128】反応終了後、反応溶液を水に加えて反応を停止し、水と混和しない有機溶媒を加えて抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、濃縮させることにより目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等により精製することもできる。

【0129】このようにして得られた化合物(I)は、溶媒中、薬理上許容される酸を加えることによって薬理上許容される塩に変換することができる。

【0130】使用される溶媒は特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；アセトンのようなケトン類；アセトニトリルのようなニトリル類；ヘキサン、シクロヘキサンのような炭化水素類又はそれらの混合物を挙げることができる。

【0131】使用される酸は、薬理上許容されるものであればよく、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸のような無機酸類；酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸のようなカルボン酸類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のようなスルホン酸類；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸類を挙げることができる。好適には無機酸類又はカルボン酸類であり、特に好適には塩酸、硝酸、フマル酸、マレイン酸又はシュウ酸である。

【0132】目的の塩は、化合物(I)と酸の溶液から通常結晶又は粉末として得られる。また、塩を含む溶液に塩を溶かさないう溶媒を加えることにより沈殿物として得ることもでき、塩を含む溶液から溶媒を留去すること

(49) 03-137866 (P2003- 稿)

によっても得ることができる。

【0133】本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた細胞増殖抑制活性を有するので、腫瘍(特に、細胞の増殖に関わる疾患(乳癌・大腸癌・肺癌・胃癌のような癌、自己免疫疾患、皮膚病、感染症など)の予防剤又は治療剤)として有用であり、その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与、又は注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げることができる。

【0134】これらの製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0135】ここに、賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニト、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；アルラン；などの有機系賦形剤；および無機系賦形剤、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミニウムマグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩；などの無機系賦形剤を挙げることができる。

【0136】滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイゾルのようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；D-レオシシ；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；および、上記澱粉誘導体などを挙げることができる。

【0137】結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴールおよび前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

【0138】崩壊剤としては、例えば、前記賦形剤と同様の化合物およびクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

【0139】安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベン

ザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸を挙げることができる。

【0140】矯味矯臭剤としては、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

【0141】本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩の使用量は、症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、経口投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.1mg(好ましくは、1mg)、上限として、3000mg(好ましくは、300mg)を、1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.01mg(好ましくは、0.1mg)、上限として、300mg(好ましくは、30mg)を、1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

【0142】

【実施例】以下、実施例、試験例、製造例を挙げて本願発明をより詳細に説明するが、本願発明はこれらに限定されるものではない。

(実施例1)

4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-41)

(1-1) 4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル安息香酸メチル

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン(169mg)、4-(2-カルボキシエチル)安息香酸メチル(208mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(148mg)、水溶性カルボジイミド1塩酸塩(232mg)をジクロロメタン(2mL)に懸濁し、N-メチルモルホリン(220mL)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水にあげ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン；酢酸エチル=1:1)で精製して目的物(265mg)を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 2.79(2H, t, J=7.3Hz), 3.02(2H, t, J=7.3Hz), 3.88(3H, s), 4.84(2H, s), 5.09(2H, s), 7.16(1H, d, J=7.2Hz), 7.23(2H, d, J=8.3Hz), 7.32(1H, d, J=7.2Hz), 7.38(1H, t, J=7.2Hz), 7.44(1H, t, J=7.2Hz), 7.72(2H, m), 7.86(2H, d, J=8.3Hz)

(1-2) 4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド
4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル安息香酸

(20) 103-137866 (P2003-H66)

メチル (260mg) をメタノール (1ml) - テトラヒドロフラン (10mL) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (1mL) を加え、室温で一晩攪拌後、40℃で4時間攪拌した。反応混合物を水にあげジクロロメタンで洗浄した。水層を希塩酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル安息香酸 (212mg) を得た。4-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニル)エチル安息香酸 (200mg)、1,2-フェニレンジアミン (188mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (118mg)、水溶性カルボジイミド1塩酸塩 (180mg) をジクロロメタン (3mL) に懸濁し、N-メチルモルホリン (160μL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水にあげ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を少量の希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4) で精製して目的物を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃): 2.80(2H, t, J=7.4Hz), 3.00(2H, t, J=7.4Hz), 4.87(2H, s), 5.06(2H, s), 6.9-7.0(2H, m), 7.09(1H, t, J=7.2Hz), 7.15-7.25(3H, m), 7.30(1H, d, J=7.2Hz), 7.35-7.5(3H, m), 7.7-7.8(4H, m), 8.2-8.45(1H, br)

(実施例2)

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド (例示化合物番号1-45)

(2-1) 4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル安息香酸メチル

4-アミノメチル安息香酸メチル1塩酸塩 (302mg)、カルボニルジイミダゾール (243mg) をテトラヒドロフラン (4mL) に懸濁し、トリエチルアミン (420μL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン (253mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチル-ジクロロメタン-メタノールで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して目的物 (300mg) を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃): 3.90(3H, s), 4.51(2H, d, J=5.7Hz), 4.91(4H, s), 5.09(1H, m), 7.28(2H, d, J=7.2Hz)

2), 7.33(2H, d, J=8.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.2Hz), 7.75(2H, d, J=8.3Hz), 7.96(2H, d, J=8.3Hz)

(2-2) 4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル安息香酸メチル (200mg) をメタノール (2ml) - テトラヒドロフラン (4mL) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (2mL) を加え、室温で一晩した。反応混合物を希塩酸にあげ、生じた白沈をろ取、乾燥して4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル安息香酸 (190mg) を得た。4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)カルボニルアミノメチル安息香酸 (190mg)、1,2-フェニレンジアミン (178mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (111mg)、水溶性カルボジイミド1塩酸塩 (170mg) をジクロロメタン (3mL) に懸濁し、N-メチルモルホリン (150μL) を加え、室温で一晩攪拌した。生じた白沈をろ取し、ジクロロメタンで洗浄して目的物 (158mg) を得た。

NMR (400MHz, CD₃OD): 4.45(2H, s), 4.96(4H, s), 6.76(1H, t, J=8.0Hz), 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 7.06(1H, t, J=8.0Hz), 7.17(1H, d, J=8.0Hz), 7.3-7.35(4H, m), 7.44(2H, t, J=8.2Hz), 7.75(2H, d, J=8.2Hz), 7.85(2H, d, J=8.2Hz)

(実施例3)

4-(1,2-ジヒドロベンゾ[cd]インドール-1-イル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド (例示化合物番号1-46)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに1,2-ジヒドロベンゾ[cd]インドールを用い、実施例2と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 4.06-4.30(2H, brn), 4.63(2H, d, J=5.9Hz), 5.24(2H, s), 6.76(1H, t, J=7.1Hz), 6.82(1H, d, J=8.1Hz), 6.87(1H, brt, J=5.9Hz), 7.04(1H, t, J=7.3Hz), 7.27(2H, d, J=8.1Hz), 7.31(1H, d, J=7.3Hz), 7.39(1H, t, J=8.0Hz), 7.48(1H, d, J=7.3Hz), 7.49-7.57(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, d, J=7.3Hz), 7.99(2H, d, J=8.1Hz), 9.33(1H, s).

(実施例4)

4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド (例示化合物番号1-3)

(4-1) 4-(2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)メチル安息香酸メチル 2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン (155mg)、4-プロモメチル安息香酸メチル (2

(21) 03-137866 (P2003-D) 透係

52mg) をジクロロメタン (2.5mL) に溶かし、N-メチルモルホリン (150μL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製して目的物 (205mg) を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃): 3.85(2H, s), 3.92(3H, s), 3.99(4H, s), 7.15(2H, d, J=7.0Hz), 7.39(2H, t, J=7.0Hz), 7.49(2H, d, J=8.3Hz), 7.77(2H, d, J=8.3Hz), 8.02(2H, d, J=8.3Hz)

(4-2) 4-(2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [de] イソキノリン-2-イル) メチル-N-(2-アミノフェニル) ベンズアミド

4-(2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [de] イソキノリン-2-イル) メチル安息香酸メチル (190mg) をジオキサン (3mL) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (1mL) を加え、室温で一晩した。反応混合物を希塩酸にあげ弱酸性とし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して4-(2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [de] イソキノリン-2-イル) メチル安息香酸 (149mg) を得た。4-(2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [de] イソキノリン-2-イル) メチル安息香酸 (117mg)、1, 2-フェニレンジアミン (125mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (78mg)、水溶性カルボジイミド1塩酸塩 (120mg) をジクロロメタン (2mL) に懸濁し、N-メチルモルホリン (110μL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査を酢酸エチルから再結晶して目的物を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃): 3.85-3.95(4H, m), 4.07(4H, s), 6.8-6.9(2H, m), 7.11(1H, t, J=7.5Hz), 7.17(2H, d, J=7.0Hz), 7.35(1H, d, J=7.0Hz), 7.41(2H, t, J=7.0Hz), 7.55(2H, d, J=8.0Hz), 7.72(2H, d, J=8.2Hz), 7.82(1H, br), 7.90(2H, d, J=8.0Hz)

(実施例5)

6-(1H-ベンゾ [cd] インドール-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル) ヘキサナミド (例示化合物番号5-5)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [de] イソキノリンのかわりに1H-ベンゾ [cd] インドール-2-オン、4-ブプロメチル安息香酸メチルのかわりに6-ブプロモヘキサナミドエチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.3-1.45(2H, m), 1.64(2H, qu

int, J=7.4Hz), 1.75(2H, quint, J=7.4Hz), 2.29(2H, t, J=7.4Hz), 3.91(2H, t, J=7.0Hz), 4.78(2H, br s), 6.50(1H, dt, J=1.2, 8.0Hz), 6.69(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.87(1H, dt, J=1.2, 8.0Hz), 7.08(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.21(1H, d, J=7.0Hz), 7.55(1H, dd, J=7.0, 8.2Hz), 7.64(1H, d, J=8.2Hz), 7.81(1H, dd, J=7.0, 8.0Hz), 8.05(1H, d, J=7.0Hz), 8.19(1H, d, J=8.0Hz), 9.04(1H, br s)

(実施例6)

6-(1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル) ヘキサナミド (例示化合物番号5-9)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [de] イソキノリンのかわりに1H-キノリン-2-オン、4-ブプロメチル安息香酸メチルのかわりに6-ブプロモヘキサナミドエチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, CD₃OD): 1.5-1.65(2H, m), 1.75-1.9(4H, m), 2.45(2H, t, J=7.4Hz), 4.39(2H, t, J=7.6Hz), 6.65-6.75(2H, m), 6.84(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.30(1H, dt, J=1.3, 6.7Hz), 7.6-7.68(2H, m), 7.70(1H, d, J=7.4Hz), 7.91(1H, d, J=9.4Hz)

(実施例7)

6-(4-フェニル-1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル) ヘキサナミド (例示化合物番号5-10)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [de] イソキノリンのかわりに4-フェニル-1H-キノリン-2-オン、4-ブプロメチル安息香酸メチルのかわりに6-ブプロモヘキサナミドエチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, CD₃OD): 1.55-1.65(2H, m), 1.8-1.92(4H, m), 2.47(2H, t, J=7.3Hz), 4.46(2H, t, J=7.6Hz), 6.59(1H, s), 6.70(1H, dt, J=1.0, 8.0Hz), 6.84(1H, d, J=1.0, 8.0Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.25(1H, t, J=7.8Hz), 7.4-7.5(2H, m), 7.5-7.6(4H, m), 7.6-7.75(2H, m)

(実施例8)

6-(3-(4-メトキシフェニル)-1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル) ヘキサナミド (例示化合物番号5-19)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [de] イソキノリンのかわりに3-(4-メトキシフェニル)-1H-キノリン-2-オン、4-ブプロメチル安息香酸メチルのかわりに6-ブプロモヘキサナミドエチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃): 1.59(2H, quint, J=7.3Hz), 1.8-1.95(4H, m), 2.45(2H, t, J=7.3Hz), 3.84(3H, s), 4.38(2H, t, J=7.3Hz), 6.83(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(1H, t, J=7.3Hz), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.02(1H, t, J=8.0Hz), 7.2-7.3(2H, m), 7.38(1H, d, J=8.5Hz), 7.55

(22) 103-137866 (P2003-9所橋)

(1H, d, J=8.0Hz), 7.6-7.7(3H, m), 7.77(1H, s), 8.12(1H, br)

(実施例9)

6-(3-(2,4-ジメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン-2-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号5-21)
2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに3-(2,4-ジメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに6-プロモヘキサナムドエチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 1.26(2H, quint, J=7.3Hz), 1.6-1.75(4H, m), 2.3-2.4(2H, m), 3.45-3.55(1H, m), 3.77(3H, s), 3.86(3H, s), 4.2-4.3(1H, m), 6.41(1H, s), 6.54(1H, d, J=2.1Hz), 6.56(1H, dd, J=2.1, 8.2Hz), 6.85(1H, t, J=7.6Hz), 6.93(1H, t, d=8.0Hz), 7.06(1H, t, J=7.6Hz), 7.20(1H, d, J=8.2Hz), 7.30(1H, d, J=7.6Hz), 7.4-7.5(2H, m), 7.61(1H, t, J=7.6Hz), 8.03(1H, br), 8.38(1H, d, J=8.0Hz)

(実施例10)

6-(3-エトキシカルボニル-4-メチル-1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号5-12)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに3-エトキシカルボニル-4-メチル-1H-キノリン-2-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに6-プロモヘキサナムドエチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 1.39(3H, t, J=7.3Hz), 1.46-1.97(6H, m), 2.44(2H, t, J=7.4Hz), 2.47(3H, s), 4.33(2H, d, J=8.1Hz), 4.43(2H, q, J=7.3Hz), 6.77(1H, d, J=6.6Hz), 6.78(1H, d, J=7.3Hz), 7.03(1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.34(2H, m), 7.39(1H, d, J=8.0Hz), 7.52(1H, br), 7.60(1H, t, J=8.0Hz), 7.79(1H, d, J=8.0Hz)

(実施例11)

6-(3-エトキシカルボニル-4-フェニル-1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号5-20)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに3-エトキシカルボニル-4-フェニル-1H-キノリン-2-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに6-プロモヘキサナムドエチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 0.93(3H, t, J=7.8Hz), 1.52-1.64(2H, m), 1.78-1.92(4H, m), 2.46(2H, t, J=6.8Hz), 2.45-3.04(2H, br), 4.03(2H, q, J=7.8Hz), 4.39(2H, t, J=7.8Hz), 6.80(1H, d, J=7.7Hz), 6.84(1H, d, J=7.8Hz), 7.04(1H, t, J=7.8Hz), 7.16(1H, t, J=7.7Hz), 7.29(1H, d, J=7.8Hz), 7.31-7.38(3H, m), 7.42-7.51

(4H, m), 7.61(1H, t, J=7.7Hz), 7.80(1H, br)

(実施例12)

6-(3-ジメチルアミノカルボニル-4-フェニル-1H-キノリン-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号5-11)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに3-ジメチルアミノカルボニル-4-フェニル-1H-キノリン-2-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに6-プロモヘキサナムドエチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 1.54-1.61(2H, m), 1.80-2.01(4H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 2.77(3H, s), 2.78(3H, s), 3.77-4.18(2H, br), 4.23-4.36(1H, m), 4.51-4.59(1H, m), 6.76(1H, t, J=8.8Hz), 6.77(1H, d, J=7.3Hz), 7.02(1H, t, J=7.3Hz), 7.15(1H, t, J=7.3Hz), 7.24(1H, d, J=5.1Hz), 7.28(1H, d, 8.8Hz), 7.34(1H, d, J=7.3Hz), 7.41-7.52(5H, m), 7.59(1H, t, J=8.8Hz), 7.80(1H, br)

(実施例13)

8-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)オクタンアミド(例示化合物番号5-23)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに8-プロモオクタン酸エチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.40-1.51(2H, m), 1.65-1.76(4H, m), 2.42(2H, t, J=7.0Hz), 4.40(2H, t, J=7.5Hz), 6.77-6.80(1H, m), 6.91-7.02(1H, m), 7.17-7.21(1H, m), 7.46-7.50(1H, m), 7.63-7.65(1H, m), 7.74-7.78(1H, m), 7.92-7.99(2H, m), 8.05-8.10(1H, m), 8.23-8.30(1H, m), 9.60(1H, s)

(実施例14)

4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-5)

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オンを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 4.86(2H, s), 5.22(2H, s), 6.52-6.59(1H, m), 6.75-6.79(1H, m), 6.93-6.97(1H, m), 7.10-7.16(1H, m), 7.44-7.56(3H, m), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.82-7.89(1H, m), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.14(1H, d, J=7.0Hz), 8.22(1H, d, J=8.1Hz), 9.60(1H, s)

(実施例15)

6-(5H-フエナンスリジン-6-オン-5-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナムド(例示化合物番号5-14)

(23) 103-137866 (P2003-'66)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに5H-フェナンスリジン-6-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに6-プロモヘキサ酸エチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。
NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.44-1.54(2H, m), 1.68-1.77(4H, m), 2.42(2H, t, J=7.3Hz), 4.38(2H, t, J=7.6Hz), 7.20-7.28(3H, m), 7.32-7.38(2H, m), 7.62-7.68(3H, m), 7.85-7.89(1H, m), 8.39(1H, d, J=8.0Hz), 8.54(2H, t, J=8.7Hz)

(実施例16)

6-(ベンゾ[de]イソキノリン-1, 3-ジオン-2-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサアミド(例示化合物番号5-1)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりにベンゾ[de]イソキノリン-1, 3-ジオン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに6-プロモヘキサ酸エチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.48-1.54(2H, m), 1.67-1.76(4H, m), 2.33(2H, t, J=7.3Hz), 4.22(2H, t, J=7.6Hz), 6.52-6.59(1H, m), 6.74-6.80(1H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.83-7.85(2H, m), 7.92-7.96(2H, m), 8.17-8.19(1H, m), 8.58-8.84(2H, m)

(実施例17)

4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)エチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-20)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに4-(2-プロモエチル)安息香酸メチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 3.13(2H, t, J=7.1Hz), 4.19(2H, t, J=7.1Hz), 4.87(2H, s), 6.58(1H, t, J=7.4Hz), 6.77(1H, d, J=6.9Hz), 6.96(1H, t, J=8.0Hz), 7.14(1H, d, J=7.4Hz), 7.24(1H, d, J=7.1Hz), 7.38-7.41(2H, m), 7.55-7.66(3H, m), 7.77-7.82(1H, m), 7.87(1H, d, J=8.0Hz), 8.01-8.05(1H, m), 8.15-8.20(1H, m), 9.60(1H, s)

(実施例18)

6-(2, 3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン-2-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサアミド(例示化合物番号5-2)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに2, 3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに6-プロモヘキサ酸エチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.48-1.56(2H, m), 1.67-1.84(4H, m), 2.07-2.11(2H, m), 3.58(2H, t, J=7.6Hz), 6.52-6.59(1H, m), 6.74-6.80(1H, m), 7.16-7.20(1H, m), 7.54-7.

67(4H, m), 7.84-7.87(1H, m), 8.18-8.20(1H, m), 8.25-8.29(1H, m)

(実施例19)

6-(6-ニトロ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサアミド(例示化合物番号5-6)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに6-ニトロ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに6-プロモヘキサ酸エチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.44-1.55(2H, m), 1.72-1.84(4H, m), 2.12(2H, d, J=7.3Hz), 4.15(2H, t, J=7.6Hz), 6.49-6.53(1H, m), 6.73-6.81(1H, m), 7.18-7.21(1H, m), 7.37(1H, d, J=8.9Hz), 8.12(1H, t, J=8.0Hz), 8.17-8.20(1H, m), 8.55-8.59(2H, m), 8.75-8.77(1H, m)

(実施例20)

6-(6-(メタンスルホニル)アミノ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサアミド(例示化合物番号5-8)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに6-(メタンスルホニル)アミノ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに6-プロモヘキサ酸エチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.48-1.55(2H, m), 1.72-1.86(4H, m), 2.10(2H, d, J=7.1Hz), 3.10(3H, s), 4.25(2H, d, J=7.5Hz), 6.49-6.53(1H, m), 6.74-6.80(1H, m), 7.03(1H, d, J=7.0Hz), 7.18-7.25(1H, m), 7.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.74-7.78(1H, m), 8.17-8.20(1H, m), 8.40-8.43(1H, m), 8.55-8.60(1H, m)

(実施例21)

6-(6-アミノ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサアミド(例示化合物番号5-7)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに6-アミノ-1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに6-プロモヘキサ酸エチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.44-1.54(2H, m), 1.74-1.88(4H, m), 2.08-2.10(2H, m), 4.23(2H, d, J=7.4Hz), 6.50-6.54(1H, m), 6.66-6.80(2H, m), 6.92-6.94(1H, m), 7.13-7.21(1H, m), 7.37-7.42(1H, m), 8.10-8.16(1H, m), 8.22-8.30(1H, m)

(実施例22)

5-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)チオフェン-2-カルボキサミド(例示化合物番号4-5)

(24) 103-137866 (P2003-+66)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに5-ブロモメチルチオフェン-2-カルボン酸メチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 5.38(2H, s), 7.26-7.36(5H, m), 7.43-7.45(1H, m), 7.55-7.59(1H, m), 7.68(1H, d, J=8.5 Hz), 7.83-7.86(1H, m), 8.07(1H, d, J=3.9 Hz)

(実施例23)

4-(ベンゾ[de]イソキノリン-1, 3-ジオン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-1)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりにベンゾ[de]イソキノリン-1, 3-ジオンを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。NMR(400MHz, DMSO-d₆): 4.79-4.90(1H, m), 5.32(1H, s), 6.56(1H, t, J=7.0 Hz), 6.71(1H, d, J=7.0 Hz), 6.94(1H, t, J=7.4 Hz), 7.12(1H, d, J=7.4 Hz), 7.46(2H, d, J=7.2 Hz), 7.87-7.91(4H, m), 8.48-8.54(4H, m), 9.58(1H, s)

(実施例24)

4-(5H-フェナンスリジン-6-オン-5-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-14)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに5H-フェナンスリジン-6-オンを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.46-1.52(2H, m), 1.67-1.77(4H, m), 2.34(2H, t, J=7.4 Hz), 4.37(2H, t, J=7.4 Hz), 6.52(1H, t, J=6.9 Hz), 6.71(1H, d, J=6.9 Hz), 6.88(1H, t, J=7.2 Hz), 7.11-7.14(1H, m), 7.37-7.40(1H, m), 7.59-7.68(3H, m), 7.80-7.88(1H, m), 8.32-8.39(1H, m), 8.45-8.56(2H, m), 9.09(1H, s)

(実施例25)

2-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ピリジン-5-カルボキサミド(例示化合物番号2-5)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに2-ブロモメチルピリジン-5-カルボン酸メチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 4.99(2H, s), 6.54-6.57(1H, m), 6.77-6.82(1H, m), 7.22-7.26(1H, m), 7.44-7.55(2H, m), 7.69-7.78(2H, m), 7.99-8.07(2H, m), 8.32-8.41(4H, m)

(実施例26)

4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オン-2-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-2)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンの

かわりに2, 3-ジヒドロベンゾ[de]イソキノリン-1-オンを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 4.22(2H, s), 4.88(2H, s), 6.50-6.55(1H, m), 6.72-6.80(1H, m), 7.22-7.28(1H, m), 7.50-7.62(4H, m), 7.66-7.69(2H, m), 7.89-7.97(3H, m), 8.30-8.34(2H, m)

(実施例27)

4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)プロピル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-25)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに4-(3-ブロモプロピル)安息香酸メチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 2.06-2.10(2H, m), 2.79-2.83(2H, m), 3.95-3.97(2H, m), 6.53-6.57(1H, m), 6.72-6.80(1H, m), 6.97-7.02(2H, m), 7.20-7.26(3H, m), 7.42-7.50(1H, m), 7.65-7.75(2H, m), 7.91-8.00(2H, m), 8.30-8.41(2H, m)

(実施例28)

4-(1H-キノリン-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-9)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに1H-キノリン-2-オンを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 5.05(2H, s), 5.50-5.54(1H, m), 5.71-5.74(1H, m), 6.26-6.30(1H, m), 6.47-6.52(1H, m), 6.78-6.82(2H, m), 7.00-7.03(1H, m), 7.20-7.26(1H, m), 7.38-7.46(3H, m), 7.86-7.89(2H, m), 8.23-8.25(1H, m)

(実施例29)

5-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)フラン-2-カルボキサミド(例示化合物番号3-5)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン、4-ブロモメチル安息香酸メチルのかわりに5-ブロモメチルフラン-2-カルボン酸メチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 4.68(2H, s), 6.34-6.37(2H, m), 6.54-6.60(1H, m), 6.80-6.86(1H, m), 7.20-7.26(1H, m), 7.53-7.55(1H, m), 7.69-7.78(2H, m), 7.97-8.07(2H, m), 8.17-8.21(1H, m), 8.43-8.47(1H, m)

(実施例30)

4-(ベンゾ[de]イソキノリン-1, 3-ジオン-2-イル)プロピル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-21)

(25) 103-137866 (P2003-W66)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりにベンゾ[de]イソキノリン-1, 3-ジオン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに4-(3-プロモプロピル)安息香酸メチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.38-1.47 (2H, m), 1.61-1.73 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.3Hz), 4.07 (2H, t, J=7.3Hz), 6.50 (1H, t, J=7.4Hz), 6.70 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.87 (1H, t, J=7.2Hz), 7.11 (1H, dd, J=7.9, 1.1Hz), 7.86-7.95 (2H, m), 8.46-8.52 (4H, m), 9.07 (1H, s)

(実施例31)

4-(2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル) プロピル-N-(2-アミノフェニル) ベンズアミド (例示化合物番号1-23)

2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリンのかわりに2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン、4-プロモメチル安息香酸メチルのかわりに4-(3-プロモプロピル)安息香酸メチルを用い、実施例4と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.02-2.09 (2H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 3.64-3.68 (2H, m), 4.54 (2H, s), 6.50-6.55 (1H, m), 6.71-6.79 (1H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.20-7.27 (3H, m), 7.54-7.67 (4H, m), 7.85-7.87 (1H, m), 8.20-8.29 (2H, m)

(実施例32)

4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル) メチルカルボニルアミノ-N-(2-アミノフェニル) ベンズアミド (例示化合物番号1-53)

(32-1) 4-クロロメチルカルボニルアミノ安息香酸

4-アミノ安息香酸 (1.37g) をジクロロメタン (10.0mL) に溶かし、0℃でピリジン (2.0mL) を加えた。次いで2-クロロ酢酸クロライド (1.19g) をゆっくり滴下し、室温で4時間撹拌した。再び0℃に冷却し飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えた。生じた固体をろ取、洗浄して目的物 (1.79g) を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 4.18 (2H, s), 7.71 (2H, d, J=8.8Hz), 7.97 (2H, d, J=8.8Hz), 10.15 (1H, s)

(32-2) 4-クロロメチルカルボニルアミノ-N-(2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル) ベンズアミド

4-クロロメチルカルボニルアミノ安息香酸 (427.2mg) をジクロロメタン (7.0mL) に溶かし、0℃でしゃう酸クロライド (0.14mL) をゆっくり滴下した。次いで数滴のジメチルホルムアミドを加え、室温で2時間撹拌した。溶媒を留去して得られる粗精製物中にトルエンを加え再び減圧下で溶媒を留去した。これを2回繰り返して得られる4-クロロメチルカルボニルアミノ安息香酸クロライドの粗精製物を続く反応に用い

た。この4-クロロメチルカルボニルアミノ安息香酸クロライドをジクロロメタン (8.0mL) に溶かし、0℃で2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ) アニリン (416.5mg) を加えて室温で5時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し目的物 (390.1mg) を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.42 (9H, s), 4.29 (2H, s), 7.16 (1H, t, J=7.8Hz), 7.17 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, d, J=7.8Hz), 7.53 (1H, d, J=7.8Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.93 (2H, d, J=8.8Hz), 8.61-8.72 (1H, br m), 9.76 (1H, s), 10.58 (1H, br m)

(32-3) 4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル) メチルカルボニルアミノ-N-(2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル) ベンズアミド

1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン (135.4mg) をジメチルホルムアミド (2.0mL) に溶かし、0℃で炭酸カリウム (331.7mg) を加えた。しばらく撹拌した後、4-クロロメチルカルボニルアミノ-N-(2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル) ベンズアミド (175mg) を加え、室温で1時間、60℃で2時間撹拌した。再び0℃に冷却した系内に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物 (142.4mg) を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.43 (9H, s), 4.84 (2H, s), 7.11-7.24 (2H, m), 7.47-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.8Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1H, t, J=7.8Hz), 7.93 (2H, d, J=8.8Hz), 8.11 (1H, d, J=7.8Hz), 8.24 (1H, d, J=7.8Hz), 8.55 (1H, t, J=7.8Hz), 8.62-8.74 (1H, br m), 9.71-9.83 (1H, br m), 10.62-10.73 (1H, br m)

(32-4) 4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル) メチルカルボニルアミノ-N-(2-アミノフェニル) ベンズアミド

先の反応により得た4-(1H-ベンゾ[cd]インドール-2-オン-1-イル) メチルカルボニルアミノ-N-(2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノフェニル) ベンズアミド (140mg) をジクロロメタン (3.0mL) に溶かし、室温でトリフルオロ酢酸 (1.5mL) をゆっくり加えて3時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去して得られる固体中にトルエンを加えて再び溶媒を留去した。固体を塩化メチレンで洗浄することにより目的物 (92.7mg) を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 4.72 (2H, s), 6.80 (1H, t, J=

(26) 103-137866 (P2003-I陽橋)

8.0Hz), 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.01(1H, t, J=8.0Hz), 7.10(1H, d, J=7.3Hz), 7.16(1H, d, J=8.0Hz), 7.45(1H, t, J=7.3Hz), 7.57(1H, d, J=8.1Hz), 7.62(2H, d, J=8.5Hz), 7.74(1H, t, J=8.1Hz), 7.87(2H, d, J=8.5Hz), 8.00(1H, d, J=7.3Hz), 8.13(1H, d, J=8.1Hz), 9.81(1H, s), 10.59(1H, s)

(実施例33)

4-(2-(1H-ベンゾ[c,d]インドール-2-オン-1-イル)エチル)カルボニルアミノメチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-71)

2-クロロ酢酸クロリドのかわりに3-ブロモプロピオン酸クロリド、4-アミノ安息香酸のかわりに4-アミノメチル安息香酸を用い、実施例32と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.64(2H, t, J=6.8Hz), 4.16(2H, t, J=6.8Hz), 4.27(2H, d, J=5.8Hz), 4.87(2H, s), 6.59(1H, t, J=6.8Hz), 6.78(1H, d, J=7.7Hz), 6.97(1H, t, J=7.7Hz), 7.16(1H, d, J=7.7Hz), 7.17(1H, d, J=6.8Hz), 7.20(2H, d, J=7.8Hz), 7.54(1H, t, J=7.7Hz), 7.64(1H, d, J=7.8Hz), 7.77(1H, d, J=7.8Hz), 7.81(1H, t, J=7.8Hz), 8.06(1H, d, J=6.8Hz), 8.19(1H, d, J=7.8Hz), 8.54(1H, t, J=5.8Hz), 9.58(1H, s).

(実施例34)

6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナミド(例示化合物番号5-18)

(34-1) 6-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)ヘキサナミド n-ヘキシルエステル

6-アミノヘキサナミド n-ヘキシルエステル・p-トルエンスルホン酸塩(2.13g)をジメチルホルムアミド(8.0mL)に溶かし、これを0℃に冷却した。炭酸カリウム(2.07g)を加えしばらく攪拌した後、2-ブロモメチルニトロベンゼン(1.08g)を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にかけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的物(736.3mg)を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃): 0.89(3H, t, J=6.8Hz), 1.24-1.41(8H, m), 1.44-1.59(2H, m), 1.59-1.72(4H, m), 2.29(2H, t, J=7.8Hz), 2.63(2H, d, J=6.9Hz), 4.02(2H, s), 4.05(2H, d, J=7.8Hz), 7.41(1H, t, J=6.9Hz), 7.59(1H, d, J=6.9Hz), 7.61(1H, d, J=6.9Hz), 7.94(1H, t, J=6.9Hz)

(34-2) 6-(2-アミノフェニルメチルアミノ)ヘキサナミド n-ヘキシルエステル

6-(2-ニトロフェニルメチルアミノ)ヘキサナミド

n-ヘキシルエステル(733mg)をメタノール(8.0mL)に溶かし、ここに10%パラジウム炭素(8mg)を加えて水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。触媒をセライトでろ過した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的物(527.5mg)を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃): 0.89(3H, t, J=7.8Hz), 1.23-1.41(8H, m), 1.44-1.58(2H, m), 1.59-1.70(4H, m), 2.29(2H, t, J=6.8Hz), 2.62(2H, d, J=7.8Hz), 3.78(2H, s), 4.05(2H, d, J=6.9Hz), 6.65(1H, d, J=6.8Hz), 6.67(1H, t, J=6.8Hz), 7.01(1H, d, J=6.8Hz), 7.08(1H, t, J=6.8Hz)

(34-3) 6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)ヘキサナミド n-ヘキシルエステル

6-(2-アミノフェニルメチルアミノ)ヘキサナミド n-ヘキシルエステル(365mg)をジクロロメタン(8.0mL)に溶かし、ヒリジン(0.28mL)を加えて0℃に冷却した。次いでジシクロヘキシルカルボジイミド(202.7mg)を加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にかけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的物(341.6mg)を得た。

NMR (400MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 1.21-1.26(3H, t, J=7.8Hz), 1.28-1.58(8H, m), 1.63-1.75(6H, m), 2.27(2H, d, J=7.8Hz), 3.33(2H, d, J=7.7Hz), 3.38(2H, d, J=7.7Hz), 4.47(2H, s), 6.76(1H, d, J=8.8Hz), 6.89(1H, t, J=8.8Hz), 7.07(1H, d, J=8.8Hz), 7.13(1H, t, J=8.8Hz), 8.48(1H, s)

(34-4) 6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)ヘキサナミド

6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)ヘキサナミド n-ヘキシルエステル(100mg)をテトラヒドロフラン(2.0mL)および水(1.0mL)に溶かし、水酸化ナトリウム(200mg)を加えて50℃で8時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで洗浄した。水層に塩酸を加えてpH=1とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して目的物(66.0mg)を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.34-1.43(2H, m), 1.59-1.71(4H, m), 2.26(2H, d, J=7.8Hz), 3.40(2H, d, J=7.7Hz), 4.43(2H, s), 6.78(1H, d, J=8.8Hz), 6.88(1H, t, J=8.8Hz), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.11(1H, t, J=8.8Hz), 8.52(1H, s)

(34-5) 6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)-N-(2-アミノフェニル)ヘキサナミド

(27) 03-137866 (P2003-;66

6-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)ヘキサノ酸(65mg)をジクロロメタン(2.0mL)に溶かし、N-メチルモルホリン(80μL)とN-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(51.0mg)を加えて0℃でしばらく攪拌した後、水溶性カルボジイミド1塩酸塩(96.0mg)を加えて10分攪拌した。ここにo-フェニレンジアミン(54.1mg)を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をジクロロメタンおよびジエチルエーテルで洗浄し、目的物(46.3mg)を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): 1.38-1.49(2H, m), 1.61-1.82(4H, m), 2.40(2H, t, J=6.8Hz), 3.42(2H, t, J=7.8Hz), 4.05-4.31(2H, brm), 4.44(2H, s), 6.67(1H, t, J=6.8Hz), 6.75(1H, d, J=7.8Hz), 6.79(1H, d, J=7.8Hz), 6.88(1H, t, J=6.8Hz), 6.97(1H, t, J=6.8Hz), 7.01(1H, d, J=7.8Hz), 7.11(1H, t, J=6.8Hz), 7.19(1H, d, J=7.8Hz), 8.56(1H, s), 8.91(1H, s)

(実施例35)

4-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-18)

6-アミノヘキサノ酸 n-ヘキシルエステル・p-トルエンスルホン酸塩のかわりに4-アミノメチル安息香酸メチルを用い、実施例34と同様にして目的物を得た。
NMR(400MHz, DMSO-d₆): 4.31(2H, s), 4.84-4.66(2H, m), 6.53-6.58(1H, m), 6.77-6.82(2H, m), 7.04-7.08(1H, m), 7.22-7.35(3H, m), 7.43-7.64(2H, m), 8.01-8.10(3H, m)

(実施例36)

4-(3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン-3-イル)プロピル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-38)

6-アミノヘキサノ酸 n-ヘキシルエステル・p-トルエンスルホン酸塩のかわりに4-(3-アミノプロピル)安息香酸メチルを用い、実施例34と同様にして目的物を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.94-1.99(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.0Hz), 2.84(2H, t, J=7.1Hz), 4.51-4.72(2H, m), 6.53-6.58(1H, m), 6.74-6.83(2H, m), 7.04-7.10(1H, m), 7.20-7.33(3H, m), 7.40-7.48(2H, m), 7.98-8.05(3H, m)

(実施例37)

4-(1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(例示化合物番号1-17)

(37-1) 4-(1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル安息香酸メチル

1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H

-キナゾリン-2,4-ジオン(2.93g)をジメチルホルムアミド(50mL)に溶かし、炭酸セシウム(8.83g)および4-ブモメチル安息香酸メチル(2.52g)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサノール=1:3)により精製し目的物(3.23g)を得た。

NMR(400MHz, CDCl₃): 0.02(9H, s), 0.91-0.95(2H, m), 3.46-3.50(2H, m), 3.91(3H, s), 5.28(2H, s), 5.40(2H, s), 7.23-7.28(2H, m), 7.65(2H, d, J=8.0Hz), 7.81-7.86(4H, m)

(37-2) 4-(1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル安息香酸

4-(1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル安息香酸メチル(3.23g)をメタノール(40mL)-テトラヒドロフラン(40mL)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を、減圧下濃縮し、酢酸エチルで洗浄した。水層を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して目的物(1.50g)を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 0.02(9H, s), 0.85-0.91(2H, m), 3.52-3.70(2H, m), 5.26(2H, m), 5.58(2H, s), 7.32-7.37(1H, m), 7.40(2H, d, J=8.2Hz), 7.51(1H, d, J=8.2Hz), 7.78-7.87(3H, m), 8.07(1H, dt, J=7.9Hz, 1.5Hz)

(37-3) 4-(1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(1-(2-トリメチルシリニル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)メチル安息香酸(1.50g)、1,2-フェニレンジアミン(532mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(713mg)、水溶性カルボジイミド1塩酸塩(1.01g)をジクロロメタン(30mL)に懸濁し、N-メチルモルホリン(1.2mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、ジクロロメタンに抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して目的物(1.20g)を得た。

NMR(400MHz, DMSO-d₆): 0.02(9H, s), 0.98-1.01(2H, m), 3.63-3.79(2H, m), 4.99(1H, s), 5.22(2H, s), 5.57(2H, s), 6.60-6.55(1H, m), 6.75(1H, d, J=7.6Hz), 6.93-6.96(1H, m), 7.12(1H, d, J=7.4Hz), 7.35(1H, t, J=7.1Hz),

(特8) 03-137866 (P2003-166)

7.41(2H,d, J=8.0Hz), 7.51-7.53(1H,m), 7.78-7.91(3H,m), 8.07-8.10(1H,m), 9.60(1H,s), 10.01(1H,s)
(37-4) 4-(1H-キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド

4-(1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド (1.20g) をジクロロメタン (25 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿にジクロロメタンを加えてろ取して、目的物 (170 mg) を得た。
NMR (400MHz, DMSO-d₆): 5.13(2H,m), 6.50-6.55(1H,m), 6.77-6.84(1H,m), 7.07-7.11(1H,m), 7.22-7.26(3H,m), 7.54-7.60(3H,m), 8.14-8.25(3H,m)

(実施例38)

4-(1H-キナゾリン-2, 4-ジオン-1-イル)メチル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド (例示化合物番号1-15)

1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオンのかわりに3-ベンジロキシメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオンを用い、実施例37と同様にして目的物を得た。但し、最終の脱保護は、酸加水分解のかわりに接触還元によって行った。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 5.50(2H,s), 6.55-6.59(1H,m), 6.80-6.88(1H,m), 7.22-7.28(2H,m), 7.44-7.47(1H,m), 7.61-7.78(3H,m), 8.03-8.08(3H,m), 8.13-8.20(1H,m)

(実施例39)

4-(1H-キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)プロピル-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド (例示化合物番号1-37)

4-ブプロモ安息香酸メチルのかわりに4-(3-ブプロモプロピル)安息香酸メチルを用い、実施例37と同様にして目的物を得た。

NMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.13-2.20(2H,m), 2.92-2.96(2H,m), 3.90-3.94(2H,m), 6.47-6.51(1H,m), 6.72-6.79(1H,m), 7.00-7.13(5H,m), 7.22-7.26(2H,m), 7.62-7.66(1H,m), 8.15-8.23(2H,m)

(試験例1)

培養ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制効果

癌細胞増殖抑制効果をヒト大腸癌細胞KM12-HX、ヒト大腸癌細胞HCT116を用いて検討した。96 well plateに、KM12-HX細胞は2×10³ cells/well、HCT116細胞は2×10³ cells/wellを播種し、同時にDMSOに溶解した各種濃度の薬剤をDMSO濃度が0.1%になるように添加した。薬剤濃度は10、1、0.1μMで検討した (n=3)。薬剤添加後、細胞は37°C、5% CO₂ 下で72時間培養した。その後、5 mg/mlのMTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide) 試薬を10μl/well加え、37°C、5% CO₂ 下で4時間培養後、上清を除き、150μlのDMSOを添加し5分間プレートシェーカーで振拌した後、MICROPLATE READER (BIO RAD) によりOD₅₄₀を測定した。

【0143】細胞増殖抑制効果はcontrol (DMSO添加のみ)の細胞の増殖を50%抑制する薬剤濃度 (IC₅₀値) で表した。平均の吸光度から各薬剤濃度の細胞増殖抑制率を以下の計算式にて算定される。

【0144】

$$\text{細胞増殖抑制率 (\%)} = \frac{\text{各薬剤添加における吸光度 (平均値)}}{\text{Controlの吸光度 (平均値)}}$$

ヒト大腸癌細胞HCT116に対する結果を表6に示す。

被検化合物	IC ₅₀ (μM)
MS-275	0.90
実施例26の化合物	0.30

以上の結果より、本願発明の化合物は優れた培養ヒト癌細胞増殖抑制効果を示した。

(試験例2)

培養ヒト癌細胞に対する細胞周期阻害活性—Flowcytometry

細胞周期阻害活性試験は、細胞増殖抑制効果 (試験例1) と同じ細胞を用いて検討した。100 mm 細胞培養ディッシュ (Costar) に、KM12-HX細胞は2×10⁶ cells/well、HCT116細胞は1×10⁶ cells/wellを播種し37°C、5% CO₂ 下で24時間培養した。その後、DMSOに溶解した各種濃度の薬剤をDMSO濃度が0.1%になるように添加した。薬剤濃度は10、1、0.1μMで検討した。薬剤添加24時間培養

後、上清を除きラバーポリスマンを用いて細胞を剥離し、1.5 mlチューブに回収した。その後、PBSでwashし、沈殿した細胞に80%エタノール 1 mlを加え室温で30分間静置し細胞を固定した。さらに、PBS washを行ない、再度、沈殿した細胞を2 mg/mlのRibonuclease (DNAse free) Solution (株) ニッポンジーン) 100 μlに懸濁し37°Cで30分間加熱した。その後、遠心し上清を除き、沈殿した細胞を0.05mg/mlのPropidium Iodide (PI: SIGMA) 1 mlに懸濁し、室温で20分以上接触しDNAを染色した。この細胞懸濁液を35 μm strainer cap (FALCON) でろ過後round-bottom tube (FALCON) に移し、EPICS XL-MCL (COULTER) によりDNA含有量を測定した。そ

(29) 03-137866 (P2003-J) 唯情

の結果、本願発明の化合物は、KM12-HX細胞及びHCT116細胞に対し、優れた細胞増殖抑制活性を示した。

(試験例3)

WAF116-5細胞を用いたp21^{WAF1}誘導活性 (レシフェラーゼアッセイ系)

p21^{WAF1}-1プロモーター領域を有するレポーターアッセイをヒト大腸癌細胞HCT116に導入して得られたWAF116-5細胞を用いてp21^{WAF1}誘導活性を検討した。WAF116-5細胞を、96 well plateに播種し37℃、5%CO₂下で24時間培養後、DMSOに溶解した各種濃度の薬剤をDMSO濃度が0.1%になるように添加した。薬剤濃度は10、1、0.1μMで検討した(n=3)。薬剤添加後37℃、5%CO₂下で24時間培養後、上清を除き200 μl/wellのPBSで洗い、滅菌水で5倍に希

釈した培養細胞溶解剤Luc-PCG-50(東洋インキ製造株式会社)30μl/wellに細胞を溶解する。細胞溶解液 各10μlを96 well Microtiter plateに移し、ML3000 MICROTITER PLATE LUMINOMETER (Dynatech Laboratories)により発光量を測定した。

【0146】p21^{WAF1}-1誘導活性は、各薬剤における最大発光量の50%の値を示す薬剤濃度(EC₅₀値)で表した。平均の発光量から、Microsoft Excel (マイクロソフト株式会社)の関数計算によりEC₅₀値を算出した。またEC₅₀値と同時に、各薬剤の最大発光量がcontrolの何倍であるかを以下の式で示す「Ratio」で表した。

【0147】

$$\text{Ratio} = \frac{\text{各薬剤添加における最大発光量(平均値)}}{\text{Controlの発光量(平均値)}}$$

結果を表7に示す。

【0148】

被検化合物	EC ₅₀ (μM)
MS-275	1.90
実施例3の化合物	0.62

以上の結果より、本願発明の化合物は優れたp21^{WAF1}誘導活性を示し、抗腫瘍剤として有用であることが示された。

(試験例4)

ヒト大腸癌株KM12HXに対する抗腫瘍効果

一群10匹のBALB/cヌードマウス(雄性、7週齢)の皮下に、ヒト大腸癌株KM12HXの腫瘍片(5 mm x 5 mm角)を移植した。被検化合物は0.5%CMCにて懸濁もしくは、2.5%ジメチルアセトアミド含有5%エマルフォア生食にて懸濁し、経口もしくは腹腔内投与を行なった。薬剤の投与は、移植翌日~4日、7日~11日ならびに14日~18日目までの計14回行った。

【0149】効果の判定は、まず腫瘍の長径と短径を投与開始日より週2回電子デジタルノギスを用いて計測し、以下の式で腫瘍体積を計算した。

【0150】 $V = a \times b^2 / 2$

V: 腫瘍体積(mm³)

a: 腫瘍の長径(mm)

b: 腫瘍の短径(mm)

算出した腫瘍体積を用い、以下に示す計算式により腫瘍増殖抑制率を算出し評価した。

【0151】

腫瘍増殖抑制率(%) = $(1 - (V_1 / V_2)) \times 100$

V₁: 薬剤投与群の平均腫瘍体積

V₂: 対照群の平均腫瘍体積

その結果、本願発明の化合物は優れたヒト大腸癌株KM12HX増殖抑制活性を示した。

(製剤例1)錠剤

常法に従って、100 mgの実施例1の化合物、0.2 mgのコロイド性二酸化珪素、5 mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微結晶性セルロース、11 mgのデンプン及び98.8 mgのラクトースを用いて製造する。

【0152】尚、所望により、剤皮を塗布した。

(製剤例2)注射剤

1.5重量%の実施例1の化合物を、10容量%のプロピレングリコール中で撹拌し、次いで、注射用水で一定容量にした後、滅菌して製造する。

【0153】

【発明の効果】本願発明の化合物は細胞増殖抑制活性を有するため、医薬(特に、細胞の増殖に関わる疾患(乳癌・大腸癌・肺癌・胃癌のような癌、自己免疫疾患、皮膚病、感染症など)の予防剤又は治療剤)として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 7
A61P 43/00

識別記号
105
111

FI
A61P 43/00

7-73-1' (参考)
105
111

(00) 03-197866 (P2003-) 66

C07D 209/92
215/22
215/54
221/12
221/14
235/26
401/06
405/06
409/06
// A61K 31/403
31/4439
31/4704
31/473
31/517

C07D 209/92
215/22
215/54
221/12
221/14
235/26
401/06
405/06
409/06
A61K 31/403
31/4439
31/4704
31/473
31/517

C

(72)発明者 藤原 康策
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
式会社内

Fターム(参考) 4C031 EA08 NA03
4C034 CF06 CG02 CG08
4C063 AA01 BB03 CC11 CC75 CC92
DD08 EE01
4C086 AA02 AA03 BC10 BC27 BC28
BC30 BC46 GA02 GA04 GA07
GA08 NA14 ZA89 ZB07 ZB21
ZB26 ZB35 ZC20
4C204 BB01 CB22 DB30 EB02 FB24
GB01